

加し、15K GranulysinタンパクはキラーT細胞の分化を誘導することを明らかにした。さらに、*in vitro*のヒト・キラーT前駆細胞からエフェクター・キラーT細胞への分化にも15K GranulysinタンパクはキラーT分化因子とした作用することを明らかにした。また、

15KGranulysinはIL-6やIL-2と相乗効果的にキラーT細胞の分化を誘導した。すなわち、Granulysinは結核菌を直接殺傷する効果以外に、キラーTの分化誘導を介して抗結核作用を発揮することが示された。

図24

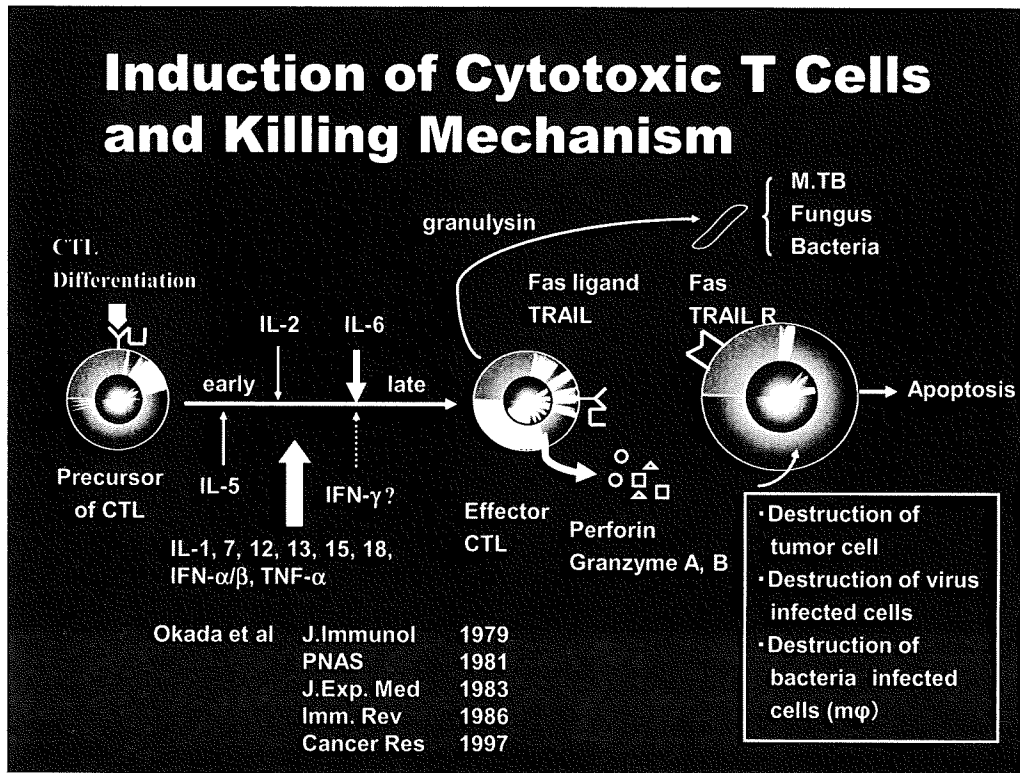


図25

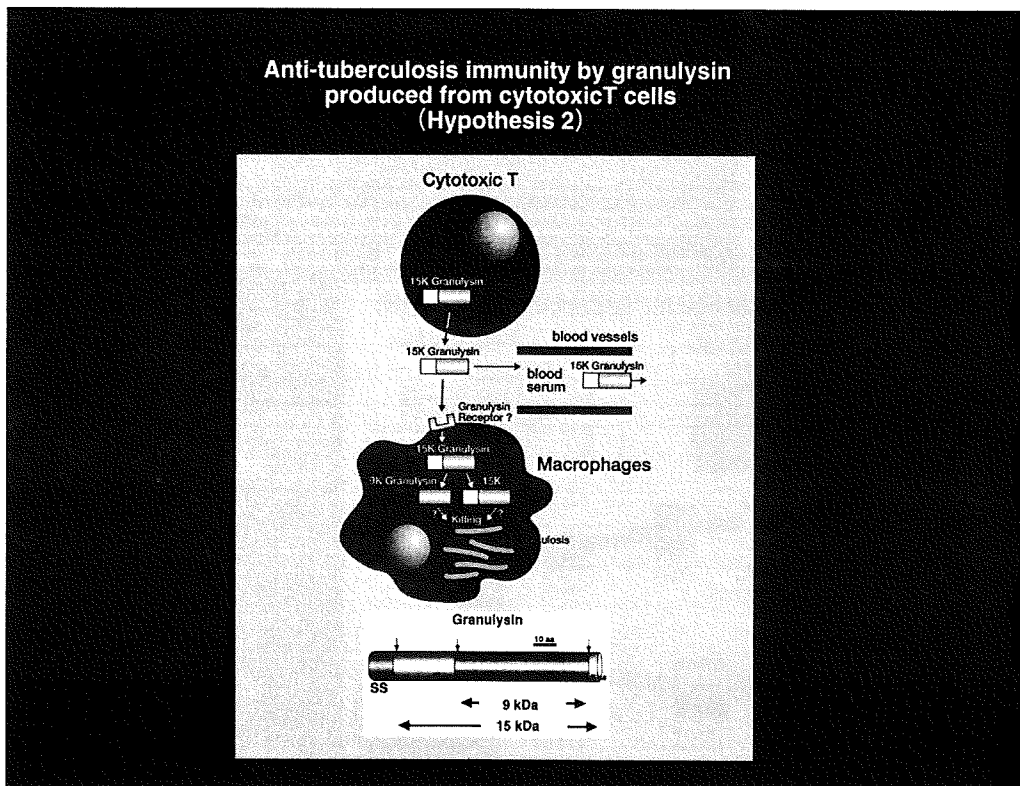


図 2 6

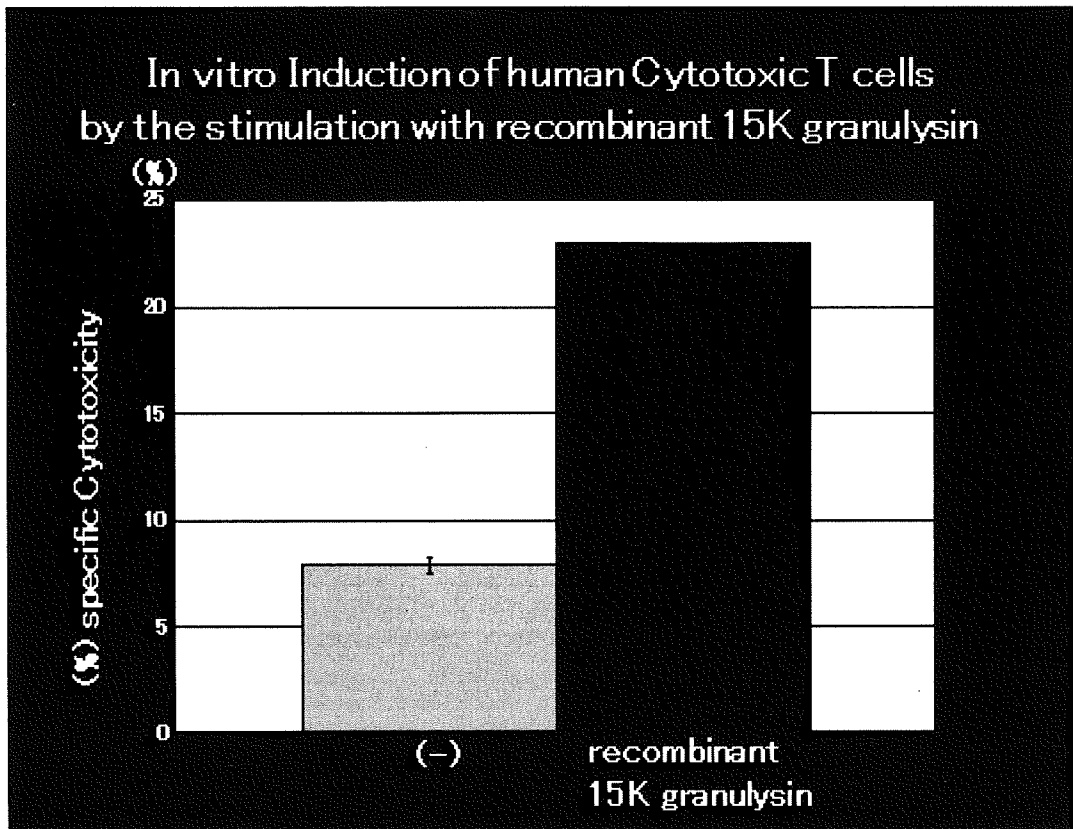


図 2 7

前臨床試験 (安全性・毒性試験、GMPレベル製造)と臨床応用

HSP-65とIL12遺伝子は1つのプラスミドで発現される

新規結核DNAワクチンの開発状況(まとめ) 岡田、中島

1. 前臨床開発(動物での有効性、安全性試験)
 - ① 有効性(マウス、モルモット、サル、SCID/hu)
 - ② 安全性(サル・ラット、GLP適合試験)実証
 - a. 一般毒性試験
 - b. 安全性薬理試験、TK試験
2. 製造関連(非臨床、臨床試験用製造)
 - ① 長期安定性
 - a. 加速試験、苛酷試験
 - b. 長期安定性試験
 - ② 臨床用のGMP製造実績
 - a. 臨床応用のためにGMPレベルの製造を実施
 - b. 実際に臨床研究用に供給

HVJ-Eベクターの治験薬GMP製造技術・製剤化技術

1. 精製工程は治験薬GMP製造対応
2. バイオ医薬としての無菌製造

濃縮液+HVJ-Eの安定性

臨床応用の申請用データパッケージを整備

3. 臨床応用
 - ① フランス研究施設と臨床応用 HSP65DNA+IL-12DNAワクチン
 - ② WHO STOP TB Partnership会議で推奨された(2009年)
 - ③ 臨床研究(大阪大学病院) HVJ-Envelopeベクターは悪性黒色腫に対し第 I / II 相試験

(15) 前臨床試験としては、アジュバント兼DDSでワクチン成分であるHVJ-Eについて安全性試験を行った。国内の非臨床試験のガイドラインに従って、ラット（げっ歯類）、カンクイザル（非げっ歯類）の2種の動物を選択し、一般毒性試験（単回投与、2週間間歇投与）、安全性薬理試験（中枢神経系：FOB、呼吸器系）、トキシコキネティクス（TK）試験、特殊毒性試験について試験を実施した。

単回投与試験の結果、投与可能な最高用量においても死亡する動物は認められず、概略の致死量が投与可能な最高用量を上回る用量であることが明らかとなった。また、ラット（げっ歯類）とカンクイザル（非げっ歯類）の2種の動物いずれにおいても毒性学的に意義のある所見は認められなかった。（図27）

間歇投与試験の結果、ラット（げっ歯類）とカンクイザル（非げっ歯類）の2種の動物いずれにおいても、投与部位の軽度な炎症反応のみで重篤な毒性所見は認められなかった。

また、実施した安全性薬理試験においても異常は認められなかった。また、ラットの間歇投与試験にサテライト群として組み込んだトキシコキネティクス（TK）試験においては、被験物質の皮下投与後に血清移行は観察されない事（検出限界以下）が明らかとなった。

更に、安全性薬理試験においては、被験物質に起因する一般薬理学的な影響は認められなかった。

一方、アジュバント兼DDSでワクチン成分であるHVJ-Eを凍結乾燥により安定化したものを用いて安定性試験を実施した結果、数種類の温度条件（苛酷条件、加速条件、想定保存条件）のいずれにおいても、検討を行った期間中（1ヶ月～6ヶ月）は安定である事が明らかとなった。

臨床応用に向けたGMP製造については、バイオ医薬製造、及び治験薬製造のためのガイドラインに準拠した方法で研究開発を行った。基本的には治験薬GMP製造に関する通知書（厚労省医薬食品局長の薬食発第0709002号（平成20年7月9日付け通知）「治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について」）に準拠して、手順書、組織を整備し、それに従って作成した計画書の通りにバリデーション（品質試験法）、クオリフィケーション（設備・機器）、ペリフィケーション（製造工程）を進めて、品質試験、設備・機器、製造工程のそれぞれについて適切な性能である事を実証した。

(16) これまで結核感染に際し、肺胞上皮細胞から分泌

されるリポカリン2が、鉄イオンの取り込みを阻害することにより、結核菌増殖を抑制していることを見出した。さらに、結核感染に際し、肺で遺伝子発現が上昇するsecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)の結核感染防御における役割を解析した。SLPIは、試験管内で結核菌の増殖を抑制した。さらにその増殖抑制機構を解析したところ、SLPIは結核菌の細胞膜の透過性を亢進させることにより細胞膜を破壊し、殺菌していることが明らかになった。SLPIは、Whey acidic protein (WAP) domainが二つ並んだ分子であるが、どちらのWAPドメインも細胞膜の透過性を亢進させた。WAPドメインのアミノ酸配列を解析すると、WAPドメインのN末側の陽性電荷を有するアミノ酸が、膜透過性亢進に必要であることが明らかになった。陽性電荷を有したアミノ酸が、陰性電荷の結核菌細胞膜に会合し、膜透過性を亢進させていることが考えられた。また、SLPIの個体レベルでの結核感染における役割を解析するため、SLPIノックアウトマウスに結核菌を感染させたところ、感染感受性が正常マウスに比べて極めて高くなっていることが明らかになった。このように、SLPIはリポカリン2とは異なる分子機構で、結核感染に対する自然免疫応答を担っていることが明らかになった。（図28）

さらに、SLPI、リポカリン2以外に結核感染で誘導される遺伝子を同定しており、現在その機能を解析している。

(17) われわれは二つの結核療養所を舞台とした、MDRTBの院内集団感染事例を報告した。特に全剤感受性結核治療中にMDRTBが重感染した2症例の報告はわが国結核行政にも大きな影響を与えた。分子疫学的検討で、MDRTBの感染様式が、感受性結核菌と同等である事を発見した。以上の結果から、MDRTBの中に感染力の強い菌株が存在する事、MDRTBの院内感染対策が重要であると判明した。そこで喀痰塗抹陽性の結核患者のRFP感受性をrpoBの変異から迅速に判定する方法を実行した。

3ヶ月間で107検体に応用し、7件でrpoBの変異を発見。速やかに患者の隔離に成功。7件中6件は後に薬剤感受性検査で多剤耐性が確定した。病院内で多剤耐性結核が感染しない体制の構築が可能となった。（図28）

(18) 331例中、ジェノスカラーRifTBにてRFP感受性パターンと判定されたのが316例であり、うち培養陽性で従来法による感受性検査を行えたのが308例であった。うち1例はMGIT法でRFP感受

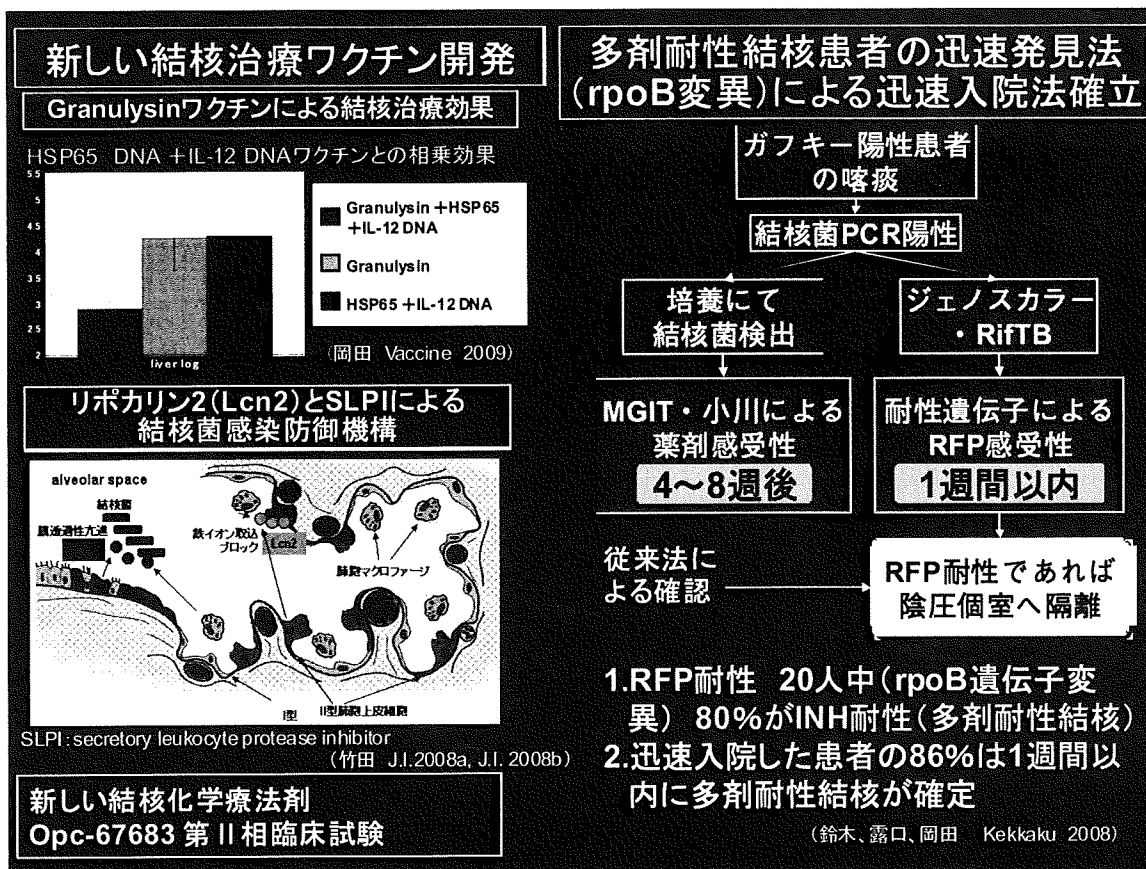
性、小川比率法でRFP耐性と判定されたが、他の307例はRFP感受性と判定された。また、ジェノスカラー-RifTBでRFP耐性パターンと判定されたのが15例であり、すべて培養陽性であり、1例は従来法でRFP感受性であったが他の14例はすべてRFP耐性であった。この14例中11例はイソニアジド (INH) にも耐性であり多剤耐性結核と判定された。従来法によるRFP耐性をgold standard とすると、ジェノスカラー-RifTBの感度は93.3%、特異度は99.7%であった。

IV. 先進国の外国人結核

米国ニューヨーク市は移民社会であり、貧富の格差も大きく、多様な人々が存在している困難な中で結核対策を進めてきている。結核の再興に対処するために1990年代には外来治療も行う総合的に結核対策を行う公的な拠点施設(Chest Center)を設け、すべての人々に対応できる結核対策システムをつくり対応している。2000年代に入り既存の

公的医療機関ネットワークと公的結核センターと保健当局が組み合わさった体制に移行している。結核対策を専門的に進めるために人材や技術面ではCDCの大きな支を得ていた。わが国も不安定就労者、医療保険未加入者、そして外国人の結核患者割合も増加傾向にあり、多様な人々に対応した結核対策を進めているニューヨークの結核対策システムの実践は参考となる点が多い。(図29) さらに、岡田はサンフランシスコにおける移民結核患者の実態調査と対策について、サンフランシスコ・general hospitalのpublic health長 Dr. Masae Kawamuraを訪問し情報交換と調査を行った。その結果、ツベルクリン反応診断をQFT診断に変えてから、サンフランシスコの移民結核が62%減少したとの画期的な移民結核対策の情報を得た。(図29)

図 2 8



IV. 先進国の外国人結核対策

先進国における輸入感染症としての結核対策の評価(高鳥毛)

イギリス(ロンドン)

ロンドンでは外国人結核 75%
イギリスでは外国人結核 64%

- 移民の結核問題の解決
- 入国前健診成功せず
- 入国後における移民のプライマリーケアサービス
- 世界の結核対策の感染診断や治療支援投資
- 近い将来低蔓延国の日本の結核対策も同様に必要

米国(ニューヨーク)

ニューヨークでは外国人結核 76%
米国では外国人結核 57%

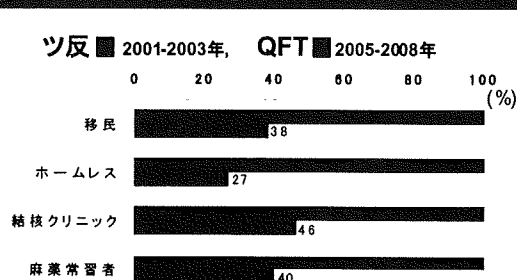
- 外来治療を中心
- ニューヨーク市のように低まん延状況となるにつれ、結核の専門施設を維持困難。既存の医療機関の中で結核患者に対応できる制度へと変革

米国(サンフランシスコ)

Dr.Masae Kawamura 調査(岡田)
サンフランシスコ
Public Health

ツベルクリン反応診断をQFT
診断に変えてからサンフランシスコの移民結核が62%減少

サンフランシスコにおけるQFT診断法を活用した結核有病率の低下



D: 考察

I. 日本における外国人結核

- (1) 国立国際医療センターの外国人結核に関するこれまでの研究は入院患者を対象としてきた。しかしこれでは外国人結核の全体を捉えられていないため、本年度は外来患者を含めて検討を行った。さらに、日本人結核との相違点について統計学的な解析を行った。その結果、外来患者を含めると患者数は約2倍に増加し、当然のことながら排菌のない、あるいは菌量の少ない患者の割合が増加し、肺外結核の例も多くカウントされる傾向にあった。外国人結核は日本人結核と比べて、有意に年齢が低く、女性に多いことが統計学的にも明らかとなった。合併症については外国人でHIVが多く、糖尿病が少ないことが予想されたが、結果としては日本人と差はみられなかった。排菌量についても両者に差はみられなかった。薬剤耐性に関しては最近6年間の菌株について検討した結果、外国人株では日本人株と比べてRFP耐性とMDRが有意に高率であることが明らかとなった。図4は、

わが国の外国人結核として多くみられる「輸入」国のMDR-TBの率を、WHOの“Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007”から引用して作成したものであるが、その大半の国では日本よりもMDR率が高い。外国人結核のMDR率が日本人結核よりも高いという今回の研究結果は、今後のわが国における「輸入感染症」としてのMDR-TBの脅威について懸念されるところである。結核菌の分子疫学解析には、IS6110をプローブとしたRFLP解析に加えてVNTR解析を実施する予定である。VNTR解析に関しては、米国疾病管理センターで採用されている方法と、日本独自のJATA (12)-VNTR法がある。後者は、日本及び北京型結核菌の割合が高い地域で前者よりも優れた識別能を有するという報告(結核研究所・前田伸司)がある。本研究においてどちらの方法を採用するのか、プロトコール作成も含めて検討していく。RFLP解析は現在進行中であるが、既にクラスターが2つ形成されている。当センターでは、これとは別にベトナム

ム・ハノイ市の結核患者由来株の解析を実施している。その結果、ハノイ市で流行しているクラスターHを同定した。このクラスターと今回見出したクラスターI、IIは異なっていた。今後、クラスター数、各クラスターを構成する菌株数が増えると予想される。2009年に入院加療した外国人結核患者由来株の解析も含め検証を続ける。

- (2) 日本の結核は、低蔓延に向かっており、欧米諸先進国の結核状況からは、今後日本の結核における外国人の割合の上昇が予測される。現在20才代では外国人結核が25%を超えたが、全体としては一部の地域を除いてはインパクトは少ない。通訳の派遣や制度の整備など日本人と同様な診断・治療が出来るような配慮をの服薬支援を重点に対策を行っている。また日本語学校や企業などでの入学・入職時健診も日本人と同様に奨められ、発病への防止対策がとられている。

しかしわが国の低蔓延化、地球レベルの結核対策を視点とすると高蔓延国からの移住はハイリスクグループとして対策をとるべきと考える。QFTや結核ワクチン、北京株の研究などの他、すでに低蔓延国で、半数以上が外国人結核である欧米先進国の知見から学ぶことは有益と思われる。今年度後半から、結核研究所疫学統計部伊藤邦彦博士に外国人結核対策に関する情報収集を委託している。

- (3) 在留外国人の結核患者は、大半が若年者であり、学生や常勤者の割合も大きかった。よって、学校や職場での定期健診の機会に恵まれ、その結果、健診発見の割合が高くなったと考えられる。また、肺結核患者の50%が喀痰塗抹陰性であり、空洞病変等の進行例も少ないことから、患者を早期に発見していることも分かった。在留外国人において、定期健診が結核の早期発見を可能とし、排菌が無く、軽症の患者の割合を高くしたのであろう。

発病時期を見ると、42.5%が来日から2年以内に発病していた。その中には6か月未満の発病も含まれる。彼らの多くは、母国で既に結核に感染し、日本に来てから発病したと考えられる。日本における生活様式の違いや言語の問題など様々なストレスが発病に影響しているのではないだろうか。

以上より、外国人が多く集まる学校や職場での定期健診が、在留外国人の結核対策にとって重

要であり、すでに成果も見られることが分かる。今後さらに、学校や職場での健診を強化していく必要がある。特に、来日直後の健診を徹底することが重要である。定期健診が年に1回で、次の健診までの期間が長い場合、来日以前から発病している患者や来日後間もなく発病する患者の発見が遅れてしまう。早期発見によって、二次感染の機会を少なくするためにも、来日直後の健診は必要である。また、その後の定期的な結核健診の継続もすべきである。結核の高蔓延国から来日し、1年以上の滞在者に対する結核健診の制度化も検討していきたい。

出身国は、中国と韓国の2国が全体の3分の2を占めており、結核菌の薬剤感受性検査の結果も、初回治療再治療患者を合わせた多剤耐性率6.1%は2006-2008年大阪市新登録塗抹陽性肺結核患者の多剤耐性率1.4%(25/1769)より明らかに高く、母国の耐性率を反映していると考えられる。治療において、各々の出身国の薬剤耐性率を考慮し、薬剤耐性の可能性を加味した治療計画を立てる必要があるだろう。

治療成績では、治療成功率も高いが、転出・中断の率も高い。転出・中断の理由として、①言語の障害（コミュニケーションの問題）、②医療費の問題、③早期の帰国希望、④不法滞在などが考えられる。今回の調査結果によると、ほとんどの患者は保険に加入しているので、医療費の問題が脱落中断の第一の理由とは考え難いだろう。また、不法滞在者も認められなかった。来日間もない患者の多くは、日本語での意思疎通が難しい。そのため、各々の母国語によって結核の基礎知識を提供する必要がある。大阪市では、結核についての多言語（英語・中国語・ハングル語・フィリピン語・ポルトガル語）による小冊子を作成し、外国人およびその結核患者対して、健康教育・患者教育を実施している。また、NPOとの連携により、通訳者を通じて結核患者とのコミュニケーションの問題を解決するように努力している。治療途中で帰国を希望する者に対して、できる限り日本で治療を完了させるために、患者教育を充実していきたい。

- (4) 学生の結核では、在留する外国人就学生数が、30691名（1998年）から、50583名（2003年）でピークを取り、その後28147名（2005年）に急減し、その後漸増している（在留外国人統計）。学生の結核患者数の増減は、就学生数が影響すると思われる。労働者の結核については、正規

の推定外国人労働者数は40万人（1998年）から75.5万人（2006年）に増加しており（厚生労働省推計）、常雇の結核患者数は正規の外国人労働者数に影響されると思われる。無職の結核については、不法残留者数が27万人（1998年）から21万人（2004年）まで漸減し、その後15万人（2007年）に急減しており（不法残留者推計）、無職の結核患者数は183名（1998年）から216名（2004年）まで変動しつつ増加したが、その後157名（2007年）に急減した。無職の結核患者数は、不法残留者数に影響される可能性がある。なお、外国人入国者数は1998-2004年の間に、405万人増加（367万人から772万人）したが、その98.2%（398万人）は短期滞在目的であり、その他の増加分は7万人（26万人から33万人）にすぎず（出入国管理統計）、入国者数増加の影響は小さいと思われる。

II. アジア諸国の結核分子疫学研究と宿主要因解析（ネットワーク研究）

(5) 次年度の研究計画としては、選択した10箇所のローサイについて、研究室間でVNTR分析の精度管理を行った後、それぞれの国で広まっている結核菌のVNTR分析を行う。そのために、

(1) 結核研究所は必要な試薬等を送付し、また技術援助を行う、(2) 結核菌DNAを送付してコピー数換算の定義を統一する、等で合意している。

今回、台湾からの研究者が参加したことにより、台湾では中国、米国及びヨーロッパと同様に北京型結核菌はModern型の割合が高いことが明らかになった。香港の結核菌型は不明であるが、日本と韓国だけは他の北京型結核菌が広まっている地域とは異なりAncient型の割合が高いという事実は非常に興味深い。日本あるいは韓国で開発された結核菌の型別や分析法は、お互いの国で直接利用できる可能性が高いと推定される。

次年度、分析精度の統一を図った10箇所のローカスについてそれぞれの国から分離された結核菌を用いてMST解析を行う予定である。このような解析から各国で広まっている結核菌の遺伝的背景の同異を客観的に評価することができる。各国における結核菌の特徴を明らかにできれば、将来的に感染した国（結核菌由来）を特定することも可能となる。

(6) 岡田班長はCD8陽性キラーTでin vitroで発見した現象（TB患者やMDR-TB患者ではキラーT

リンパ球内のグラニューライシンやin vitro培養上清中Graが低下）と矛盾しない、慎重な考察が必要である。岡田班長の志向する「免疫賦活療法」の研究開発には、研究開発のボランティアの対象となる難治性結核患者で、指標となる免疫マーカーが変化しているかどうか突き止めて、次に免疫賦活療法がそれを指標として活用できるか検討するステップが必要と指摘された。今後は、今回測定した免疫マーカーがその様な意義に活用できるか検討を進めたい。

日本の輸入感染症としての結核対策の為、これらの菌の薬剤耐性・DNA指紋分析パターンでの結核例、特にタイ人を含む外国人発症事例との比較検討を過去10年間の結核菌株を保存（結核菌は年500-600検体、2007年は592検体、2008年は512検体）している複十字病院臨床検査部の保存検体から探し比較検討を始めている。逆に少数であっても、日本人のタイからの輸入例がないか上記の過程で同定する。日本でも、VNTRでの分子疫学研究が中心となりつつあるが、タイでもVNTRの有効性が証明された[Thong-On A, et al 2010 in press]。結果を日本、特に日本での外国人結核症例と比較して、輸入感染症としての結核の可能性を検討する。本岡田班は、前回と継続してアジア地域との研究ネットワーク活用による研究開発を志向しており、現地での研究基盤が欠かせない。タイ国では、タイ赤十字が製造しているBCGは東京株を使用しており、2009年に供給不足が予想された際は、最終的には回避できたが、いち早く日本BCG研究所に購入を申し込んでいる。またBCGレコンビナントにてHIVワクチンを開発してきた事より、結核ワクチンの開発に関して興味を持っている。岡田班長はアジアにおける数少ない結核ワクチンの開発者であり、共同研究の意義は深い。

(7) ベトナムにおける薬剤耐性結核は、リファンピシンに対して、イソニアジドの耐性が多いことが特徴であり、これは、ベトナムで採用している結核治療方式が、維持期に、リファンピシンを含まない治療薬剤を組み合わせていることに起因するものと考えられている（2SHRZ/6HE）。また、プライベートセクターでの治療を受ける者が多いことや、処方箋なしでも購入することが可能な（本来は違法であるが）抗結核薬などの問題も、薬剤耐性結核の増加に悪影響を与えているものと容易に想像される。今回、ベトナム人多剤耐性結核について、カウンター

パートとなる病院が決まり、多剤耐性結核症例について、具体的な研究プロトコルを協議し、詳細にわたり検討し、倫理委員会承認後、迅速に研究を実施することができたことは、ベトナムとの7年来の共同研究における信頼関係にもとづくものと思われる。多剤耐性菌に関しては、ベトナムでも深刻な問題としてとらえられており、両国に裨益する研究成果が待たれる。最終年度となる、来年度は、本年度実施した断面研究に関する臨床情報、血液サンプルの遺伝子タイピングを実施して、多剤耐性結核の遺伝素因に関する知見を得たい。

Ⅲ. 新結核ワクチン・治療・診断

(8) [将来計画]

1. 開発した結核ワクチン (HSP65+IL-12 DNA ワクチン) を流行地 (アジア地域等) で臨床応用し、結核予防ならびに結核治療を行う。平成18~19年はこのワクチンの第Ⅰ相臨床試験。
2. 開発した結核ワクチンならびに化学療法剤 (opc) を流行地で活用し、多剤耐性結核治療。
3. 開発したワクチン・診断法を呼吸器ネット及びWHOネットワークを用い、全国・全世界に普及。
4. granulysinとTLR認識をさらに解明し、薬剤耐性を生じない新しい機序の結核治療剤を開発。
5. BCGに代わる1万倍強力な結核ワクチン (HSP65+IL-12DNAワクチン)・化学療法剤・granulysin予後診断法は日本、世界の結核対策に貢献し、日本国内行政・国際協力施策に極めて重要。
6. 国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク54施設を活用し、多くの国民に実施できる行政施策。
7. スーパー・スプレッダー多剤耐性結核の発見・研究は結核病室の個室化等の重要な行政施策。
8. 新しい結核予防ワクチン・結核治療ワクチン (HVJ/HSP65+IL-12DNAワクチン) の臨床応用
 - (1) 開発した結核ワクチン (HVJ/HSP65+IL-12DNAワクチン：BCGワクチンより1万倍強力) がマウスのみでなくモルモットの系でもHVJ-リポソーム/HSP65+IL-12 DNA及びBCGと比較してはるかに強力な予防ワクチン効果を示すことを解明する。
 - (2) 開発したこの結核ワクチン (HSP65+IL-12 DNA) を流行地 (日本、アジア地域、アフリカ、南アメリカ等) で臨床応用し、結核予防ならびに結核治療を行う。
 - (3) このワクチン効果はBCGでプライムし開発したワクチンでブースターする方法が最も強く、本邦において乳幼児 (BCG・プライム) - 成人 (開発したワクチン・ブースター) で結核予防を行う。日本では乳幼児にBCGを接種しており、

- HSP65+IL-12DNAワクチンは成人ワクチンとして極めて強力なワクチンとなることを証明する。
- (4) 開発した結核ワクチンを流行地 (日本、インド、中国、アジア地域) で活用し多剤耐性結核治療を行う。
 - (5) 開発した結核ワクチン・新しい診断法を本邦の国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク (54施設より組織化され、本邦の50%の結核患者診療) を用い、全国に普及させる。当院は呼吸器疾患 (結核を含む) 準ナショナルセンターであり54施設を活用し、統括しうる。
 - (6) 開発したワクチン・診断法をWHO STOP TB Partnership (岡田がメンバー) のネットワークを用い、アジア・世界で臨床応用する。
 - (7) HVJ-エンベロープはすでにGMP (Good Manufacturing Practice) レベルであり、純国産のベクターで、基本特許を有することより、世界に普及させる
 - (8) このワクチンを多剤耐性結核患者に治療ワクチンとして用い、多剤耐性結核の制御と撲滅を目指す。
 - (9) このHSP65+IL-12 DNAワクチンを第一候補ワクチンとして焦点を絞って研究を進展させる。すでにタイ国に臨床試験の共同研究者がいる。
 - (10) 平成24~25年はBCGより1万倍強力なワクチンの第Ⅰ相臨床試験を行う。さらに、これに基づき第Ⅱ相臨床試験を行う。第Ⅲ相臨床試験の後、厚生労働省の認可を得て臨床応用を目指す。
 9. 新しい結核ワクチン組み合わせによる結核撲滅戦略
HVJ/HSP65+IL-12DNAワクチンとリコンビナント72f BCGワクチンを組み合わせ、更により強力なワクチンを創製する。
 10. 新しい多剤耐性結核化学療法剤の臨床応用
開発した結核ワクチンならびに化学療法剤 (opc及びCPZ) を流行地 (日本、インド、中国、アジア地域、アフリカ) で活用し多剤耐性結核治療を行う。
 11. 自然免疫系に属するマクロファージや樹状細胞はT細胞を中心とした獲得免疫系との連携などにより、結核感染防御に深く関与している。しかし、今回の研究から、結核菌の呼吸器感染において、最初の侵入サイトとなる肺胞上皮細胞が、抗結核応答の最前線の応答場所としてLcn2を分泌することにより、極めて重要な役割を担っていることが明らかになった。Lcn2は、一度分泌されたあと、細胞内に受容体を介して取り込まれ、細胞のアポトーシスを抑制することが報告されている。そのため、結核感染の最前線でも上皮細胞内に侵入した結核菌を細胞内でその増殖を抑制している可能性もあるのではないかと考えている。
 12. 多剤耐性結核・難治性結核の予後診断法の開発
開発した新しい難治性結核予後診断法 (granulysin、KSP37の測定による予後診断法) を流行地、特に日本、アジア地域で活用し知見の収集。
 13. 結核菌殺傷蛋白 (granulysin) の臨床応用

granulysin機能解明とTLR認識をさらに解明し、（開発した多剤耐性結核治療モデルを用い）薬剤耐性を生じない新しい機序の結核治療剤を開発する。

14. スーパー・スプレッダー結核に対する制御とTLRアゴニストによる治療剤の開発
 (1) スーパー・スプレッダー多剤耐性結核のTLR認識エスケープと感染性を解明。この方法論を用い、流行地での多剤耐性結核の制御研究を行う。
 (2) スーパー・スプレッダー多剤耐性結核の発見・研究結果を踏まえ、本邦の全ての結核病室の個室化等による多剤耐性結核制御を行う。
- (9) [アジアとのネットワーク研究を活用した多剤耐性結核の制御]

多剤耐性結核の克服にとって、正しい薬剤感受性検査が迅速に得られることは必須の項目である。今回の5症例は従来の培養法を用いる薬剤感受性結果が得られないか、正確な結果を得るのに長期間要し、臨床的には問題の例であった。今回市販の2キットを用いて、薬剤耐性遺伝子の変異の有無の検討を実施した。その結果は臨床的な薬剤選択判断に有益な情報をもたらした。培養不能例では結果の妥当性の判断は正確にはできない。しかし臨床経過は順調であり、結果が正しかったものと推定している。一方NTM混在例の結果は、後に結核菌を純培養して得られた薬剤感受性結果との比較が可能であった。一部若干の相違はあったものの臨床的に問題になるほどではなく、特にINH・RFPの結果は完全に一致していた。通常の薬剤感受

性検査が不能な例、また結果が変動したり臨床経過と合わない例では、耐性遺伝子を用いた薬剤感受性検査で臨床上有益な情報が得られる可能性が示唆された。

- (10) [ワクチンや診断法の活用・提供]

我々は臨床应用到極めて間近な新しい結核ワクチン、診断法を開発しつつある。当院は呼吸器疾患（結核を含む）準ナショナルセンターとなった。日本の結核患者数の60%の診断治療を行っている、国立病院機構の呼吸器疾患研究ネットワーク65施設を統括・指導するグループリーダー施設であり、岡田はその呼吸器疾患研究ネットワークグループリーダーである。したがって、このネットワークを用い、これらは多くの国民に活用・提供しうるものである。(図30) (表24、25、26)

- 1 DNAワクチン研究の成果と今後の活用・提供
 HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチンは極めて強力な予防ワクチンとなることが考えられる。早急な臨床応用を計画中。さらに、HVJ/HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチンは薬剤感受性結核のみでなく多剤耐性結核に対しても、マウスの系で強力な治療ワクチン効果を世界に先駆けて明らかにした。この研究成果は通常の結核のみでなく難治性結核や多剤耐性結核に対する新しい予防・治療に活用することができる。特に高度の免疫不全を伴うAIDS合併結核患者におけるリコンビナントBCG療法を慎重にしないではいけない時に強力な活用ワクチンとなる。これらのDNAワクチンは本邦のみでなく全世界に提供する用意がある。

図30

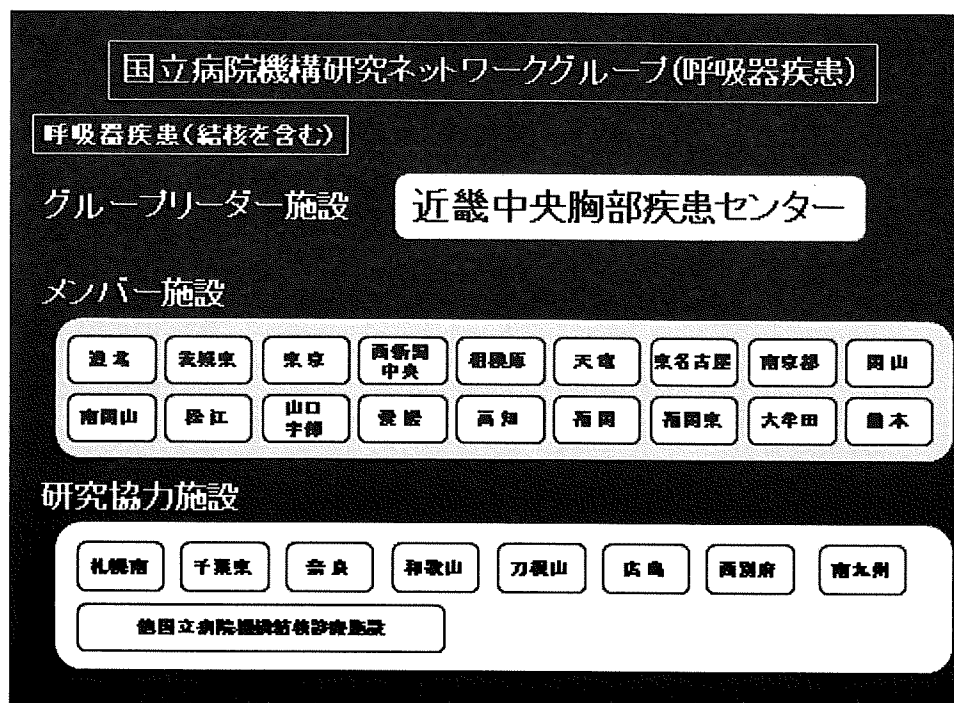


表24

呼吸器疾患メーリングリスト

No.	氏名	所属	備考
1	岡田全司	近畿中央肺病疾患センター	●
2	鎌田有隆	西札幌病院	
3	元谷豊和	函館病院	
4	藤内 智	道北病院	
5	八村 浩	青森病院	
6	坂本佳穂	青森病院	
7	杉江琢典	盛岡病院	
8	新池壽博	仙台医療センター	
9	寺下京子	山形病院	
10	遠藤健夫	水戸医療センター	
11	齋藤其文	茨城県病院	☒
12	岡田壮介	千葉県病院	
13	原本 充	富山総合医療センター	
14	森辺 寛	西群馬病院	
15	中村利彦	西埼玉中央病院	
16	朝戸裕子	埼玉病院	
17	尾崎昌哉	東埼玉病院	
18	佐々木裕正	千葉県病院	
19	小山田吉孝	東京医療センター	
20	赤川忠のぶ	東京病院	☒

表25

No.	氏名	所属	備考
21	谷口正実	相模原病院	☒
22	大平敏郎	西新潟中央病院	
23	小山岡敏	まつもと医療センター	
24	北 俊之	金沢医療センター	
25	堂下 隆	七尾病院	
26	加藤達雄	長良区医療センター	
27	三輪清一	天竜病院	
28	坂 英雄	名古屋区医療センター	
29	小川繁二	名古屋産科院	
30	前井清行	三豊病院	
31	井端英高	三豊中央区医療センター	
32	佐々木康行	京都市医療センター	
33	佐藤敏夫	南京都病院	
34	三木啓貴	刀根山病院	
35	上野清伸	大阪南区医療センター	
36	白月吉郎	姫路区医療センター	
37	秋山裕由	南和歌山区医療センター	
38	山本光信	鳥取区医療センター	
39	小勝尚智明	米子区医療センター	
40	矢野裕一	松江区医療センター	
41	佐藤利雄	岡山区医療センター	
42	多田敏彦	南岡山医療センター	
43	中野善久夫	呉区医療センター	

表 2 6

No.	氏名	所属	備考
44	丸川 賢臣	福山医療センター	
45	松本 浩男	山口宇部医療センター	
46	朝田 完二	東徳山病院	
47	山口 真弘	高松医療センター	
48	阿部 豊裕	愛媛病院	
49	鏡原 勉	高知病院	
50	日高 幸子	小倉医療センター	
51	一木 昌朗	九州医療センター	
52	吉田 肇	福岡病院	◎
53	加谷 本幸	大牟田病院	
54	高田 昇平	福岡県医療センター	
55	榎島 佳文	雑野医療センター	
56	木下 明敏	長崎医療センター	
57	川上 健司	長崎川棚医療センター	
58	池原 光介	熊本医療センター	
59	山中 徹	熊本南病院	
60	伊間 麻	大分医療センター	
61	澤部 俊之	別府医療センター	
62	志崎 勝彦	西九州病院	
63	伊井 敏彦	宮崎東病院	
64	川瀬 敏治	南九州病院	
65	久根 隆夫	沖縄病院	

●: グループリーダー ◎: メンバー

- 2 Granulyisin、KSP37による予後診断法は簡便・迅速であり、結核患者の治療効果を予測する新しい診断法となり、入院期間の短縮や最良の治療方針の決定において、治療経済面でも行政施策にとり極めて有用な診断法となる。今後全国の54施設国立病院機構呼吸器ネットワークで 多剤耐性結核患者・難治性結核患者に迅速に普及させ、活用する。もちろんこの新しい予後診断方法及びアッセイ系の提供の用意は積極的に行いたい。
- 3 世界に先駆けてのヒト生体内抗結核感染免疫モデルの作製：我々が開発したIL-2レセプターγ鎖(+)-SCID-PBL/huモデルは多剤耐性結核の新しいワクチン治療開発のみでなく、新しい化学療法剤開発の良いモデルとなる。
- 4 ワクチンの開発研究が評価され、World Health Organization(WHO)のSTOP TB Partnership及びWHOのSTOP TB Vaccine Working Groupのメンバーに選出され、極めて高い評価を受けた。すなわち、世界の現在の最先端のワクチン4つのうちの1つにHVJ-liposome /HSP65DNA+IL-12DNAが選ばれ、WHOの会議で公に認められた。特にHVJ-エンベロップ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンはマウスの系でBCG東京よりも1万倍強力なワクチンで、モルモットでBCG東京よりも強力なことから、Mtb72f Fusion蛋白よりも強力であることが示唆される。さらに、Peter Andersen博士のESAT-6 Ag85B fusionワクチンやHorowitzらのリコンビナントAg85B BCGワクチンよりもこのHVJ-liposome /HSP65DNA+IL-12DNAワ

クチンははるかに強力である。さらに、このHVJ-liposome /HSP65DNA+IL-12DNAワクチンはカニクイザルでも有効であり、ヒトへの臨床応用を考えている。WHOのSTOP TBワクチン・ミーティングにより米国FDAのDr、米国CDCのDrやスイス、ジュネーブ、WHO本部のDr多数及び南アフリカ、ウガンダ、インド、韓国、イギリス等世界各国のトップの結核研究者・行政者とネットワークができたことより、このワクチンを全世界に提供する計画である。

- (11) 安全性試験においては、ラット（げっ歯類）とカニクイザル（非げっ歯類）の2種の動物を選択して一般毒性試験、安全性薬理試験、TK試験など臨床応用の開始に必要なGLPレベルの試験を実施した結果、アジュバント兼DDSでワクチン成分であるHVJ-Eには重篤な毒性がない事が明らかとなった。また、TK試験において皮下投与後の血清への移行は検出限界未満のレベルであった事から、全身性被曝は投与した被験物質量においては検出限界以下の少量であるか、或いは移行しない可能性も考えられた。これらの、安全性試験の結果から、投与可能な範囲内ではアジュバント兼DDSでワクチン成分であるHVJ-Eの安全性が高い事が示唆された。

また、苛酷試験、加速試験、長期安定性試験の結果から、ワクチン成分であるHVJ-Eについて

は、加速条件でも6ヶ月の安定性が実証されたため、ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議) の安定性評価ガイドラインに従って、想定される冷蔵の保存条件下では12ヶ月の有効期間設定が示唆された。

平成21年度は、上記のようにして取得したデータを利用して、実際にHVJ-Eを用いた臨床研究のためのGMP製造を実施した。製造後は、バリデーションを実施した品質試験において設定規格に適合する事を確認した上、製造物である凍結乾燥HVJ-Eを院内製造用の原料として出荷した。現在、院内製造を行った被験物質を用いて、大阪大学医学部附属病院において進行性悪性黒色腫を対象とした臨床研究が進められている。

- (9) 結核感染に際し、最前線となる上皮系細胞から分泌されるSLPIやリポカリン2が結核菌の増殖抑制作用を異なる分子機構により発揮していることが明らかになった。今後、SLPI、リポ

カリン2以外にも、自然免疫系による結核感染防御機構を担う分子を同定していきたい。

- (10) 多剤耐性結核菌は感染しない、結核の再感染はない、以上二つのドグマがわが国における結核の感染対策を遅らせた事は間違いない。現在は両者ともに否定されている。むしろ薬剤が無効でいつまでも排菌の続くMDR-TBの感染力は強いと考えねばならない。今後は結核病棟に陰圧個室を増加し、MDR-TBが否定されるまで、個室隔離する体制の構築が急務である。我々の経験を活かし、全国的に院内感染対策を普及させたい。(図31)

- (11) ジェノスカラーRifTBは、従来法によるRFP感受性結果ときわめて高い一致率を示した。また、本法によりRFP耐性と判定された15例中11例(73.3%)は多剤耐性結核例であり、本法は多剤耐性結核のスクリーニング法としても有用であることが示唆された。本法は臨床検体を採取してから1日以内に結果を得ることが可能であり、多剤耐性結核の迅速な診断、隔離を行う上で有用である。

図31

行政施策への貢献

1. 外国人結核対策のためのガイドライン作成による行政施策貢献。
2. 日本の外国人結核の全国研究で早期予防、治療の対策。国立病院機構、国際医療センター、結研、保健所と外国人結核の輸入感染防止。
3. アジア各国共通利用のVNTRシステム構築。結核菌が由来した国の同定。
4. アジア諸国の分子疫学・宿主要因研究は日本への結核流入・蔓延防止の行政に寄与。
5. 結核ワクチンと新薬開発は多剤耐性結核やXDR-TBの医療費節減・行政施策。国際貢献。
6. S・S MDR-TBの発見は結核病室の個室化等、重要な厚生行政施策にすでに寄与した。

平成22年度研究計画

1. 日本における外国人結核の診断・治療実態把握。外国人結核対策・ガイドライン作成。
2. 外国人結核の特定菌株が特定集団に蔓延を解明。
3. 日本語学校、外国人雇用事業所で健診(QFT診断)。各国言語パンフレット・服薬手帳。
4. 外国人結核の最多国、中国・韓国と19VNTRでMST解析。日・中・韓 結核菌区分法。
5. アジア(中国、韓国、タイ)とXDR-TB、分子疫学解析。ベトナムでの宿主要因。
6. 新しい結核治療ワクチンの開発。カニクイザル、XDR-TBを用いる。臨床応用を目指す。GLPレベル安全性・毒性試験。GMP製造。Gra、リポカリン2、SLPIと相乗的治療効果。
7. ロサンゼルス市の外国人結核対策調査。

IV. 先進国の外国人結核

ニューヨーク市は特別の自治体であることで、現実
に即した独自の結核対策がすすめることができている
ことを理解しておかなければならない。市の結核対策
部門は、公衆衛生活動や結核対策に精通した多くの
専門スタッフを要しており、地域において結核対策を
進めているChest centerにおいても医師、アウトリー
チワーカーなどの多様な結核患者に対応できるスタ
ッフを配置されていた。ニューヨーク市の結核対策の
調査から明らかになったことを4点に分けてまとめた。

1. 結核対策を進めようとする強い政策当局の意志

ニューヨーク市の1980年代に再興した結核を克服
することができたのは、市当局が何としても結核
問題を制御したいと強い政策意志を出発点とな
っている。市当局の依頼を受けてCDC（米国疾病
管理予防センター）による専門家の人的支援と結
核対策に対する財政支援を得て、社会の総力を結
集して結核対策を進める体制を整えたことが今日
の結核対策の基盤となっていた。

2. 結核対策の地域のケースマネジメント体制の確立

結核対策のためには公衆衛生と臨床上の機能面
の協力が必要である。そのためChest centerを立
て直し、DOT(Directly Observed Therapy)の拠点
とするとともに、地域の開業医、病院関係者、公
衆衛生、研究施設を代表した専門家からなる諮問
会議を設け、地域の保健医療関係者が一体となっ
て結核対策を進める体制を整えていた。2006年の
実績ではChest Centerは全結核患者の9%をここ
で診断し、結核患者のほぼ半数の外来医療が提供
されていた。結核患者が1992年と比べ2007年には
4分の1に減少したことから、結核患者に対する保
健医療サービスを一般医療機関で提供する体制に
移行してきていた。わが国においても、保健所、
結核病院を中心とした対策から新たなシステムの
転換が必要となっている。ニューヨーク市では市
中の医療機関における結核患者管理や診療を支
援するため地域の結核対策推進のため4つのField
Officeを設け、地域の結核医療の市支援サービス
(Field Service)の構築に力が注がれていた。

3. すべての人々に対する結核医療保障の存在

米国民の中には医療保険に未加入の者が2割存
在している状況にある。この中で結核に関わる対
策および医療費などは公費で支出され、移民であ
ったとしても、結核対策がカバーされている状況
にある。ニューヨーク市の公立病院グループ
(The New York City Health and Hospitals
Corporation (HHC))に属する15医療施設におい
て、移民や貧困者であっても結核の検査と診療を

低額または無料で受けることができるように医療
機関の支援と結核医療提供体制の整備が行われて
いた。

4. 結核医療を担う医療関係者に対する研修と医療相 談支援組織の確立

米国では2007年の結核患者数は13,299人、結核
罹患率は4.4であり、結核の医療提供体制と医療現
場への支援と質の維持は重要な課題となっている。
米国では全国を4つの地域に分けて、医療関係者
を支援するためにCDCが地元の大学や専門医療機
関に対して人的・財政的に支援して地域の結核医
療を担う人々に対する相談支援研修センターとし
てRegional Training and Medical
Consultation Center(RTMCC)を設けられている。
わが国においても結核医療を担うのが地域医療を
担う人々に負う部分が多くなるとともに、このよ
うな医療関係者の結核の診断治療を支援する施設
の整備が必要と思われる。

5. サンフランシスコの移民結核対策でツ反からQFT 診断に切り替えてから移民結核が著明に減少した ことをふまえ、日本における外国人結核のQFT診 断を積極的に行いたい。

E. 結論

I. 日本における外国人結核

1. 日本全国：調査票（外国人結核）を作成し全保
健所・結核病院 800 施設に送付。1000 例解析。
20 代、中国、フィリピン、韓国多し。多剤耐性
結核 4.7%、XDR-TB 存在。学生、常勤者多し。
言語や治療途中の帰国が問題（岡田）。結核発
生動向調査分析（星野 結核 2009）。
2. 東日本：(1)国際医療センター・東京病院外国人
結核 135 名解析。結核全体の 9%。(2) RFLP で
特定菌株蔓延。HIV 6%、薬剤耐性獲得は母国（小
林、豊田 結核 2008）。
3. 西日本：大阪市・神戸市外国人結核 103 名、学
生の集団感染。日本語学校の定期健診必要。
VNTR 解析で母国感染（下内、公衆衛生 2009）。

II. アジア諸国の結核菌分子疫学と宿主要因研究（ネッ トワーク研究）

1. アジアでの感染伝播状況解析。3 カ国（日、中、
韓）の結核施設共同研究。(1)IS6110 遺伝子と
VNTR MST 解析で、日本・韓国の結核菌は“祖
先型”。中国、ロシアや欧米は“蔓延型”で、
遺伝的背景は異なる発見（加藤、結核 2008）。
(2)韓国は RD181 陽性株で日本の結核菌と区別
できる大発見。
2. 中国の結核 315 株。rpoB 変異 87%。
3. タイ特有な結核株発見。難治性結核で Gra 産生
異常。

III. 新結核ワクチン・治療・診断

1. ヒト結核に酷似のサルを用い、HSP65+IL-12

DNA ワクチンの世界初の治療効果(岡田 Vaccine 2009)。XDR-TBにも効果。①前臨床試験(毒性・安全性) ②GMP製造。

2..Gra ワクチンは結核治療効果(岡田 Hum. Vac. 出版中) 上記ワクチンと相乗効果。リポカリン 2 やSLPIの結核菌殺傷解明(竹田 JI 2008)。

3. 多剤耐性結核患者迅速発見法(rpoB)で迅速入院システム構築(鈴木・岡田 結核 2009)。

IV. 先進国 英・米国の外国人結核75%。米国でツ反をQFT診断に変え外国人結核減少。(岡田)

・研究代表者(岡田全司) (表1, 2, 3, 4)

・研究代表者

- (1) 日本全国: 下内、小林、豊田、星野、加藤と改訂を繰り返し、岡田が調査票(外国人結核及び入国者結核)を当班で作成した。これを全国保健所527施設、国立病院機構施設54施設を含む結核病床を有する病院273施設、合計800施設に送付した。現在、集計中で2006年~2008年の1000例の対象者を解析。日本における外国人結核は20代、中国、フィリピン、韓国、インドネシア、ブラジル国籍の順、来日1~3年発症多し。多剤耐性結核は4.7%、XDR-TBも存在。学生13%、常勤者32%。糖尿病合併44%、HIV合併1.2%。患者管理上の問題として言語の壁や治療途中の帰国割合が高いこと。(岡田)
- (2) 先進国、米国サンフランシスコの調査(公衆衛生局Dr. Kawamuraと)で外国人移民結核(特に中国から)が多く問題。ツ反からQFT診断に変えてから外国人結核減少。(岡田)
- (3) 日本全国: 結核発生動向調査を分析。外国人労働者、学生、日本人配偶者、不法在留者の人数が外国人結核患者数に影響。脱落率と転出率の高さが課題。(星野、岡田)
- (4) 平20年神戸市内結核届出患者366名中外国人結核2.5%。(藤山、岡田)
- (5) 新結核治療ワクチン: ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用い、HVJ-エンベロープ(E)/HSP65+IL-12DNAワクチンが結核治療効果を発揮することを世界で初めて報告(岡田, Vaccine 2009)。XDR-TBに対しても治療効果。
- (6) このワクチンの動物実験による前臨床試験データ取得: 一般毒性試験、安全性試験(中島、岡田)。
①前臨床試験: a.薬効薬理試験。マウス、カニクイザル、SCID-PBL/huで薬効確立(予防+治療)
b.安全性確認 c.安定(凍結乾燥) ②GMP製造で臨床応用可能。
- (7) 結核菌殺傷蛋白Granulysin(Gra)はキラーT細胞分化因子活性も有する発見。15キロダルトンGranu-

lysin(特許取得)蛋白ワクチンは結核治療効果(Human Vaccine in press)。Graと上記DNAワクチンで結核治療相乗効果を得た。

- (8) 多剤耐性結核患者の迅速発見法(rpoB変異)を用い、多剤耐性結核患者迅速入院方法及び病院内で多剤耐性結核が感染しない体制を構築した(鈴木、岡田等、結核2008)。107人に応用し、rpoB変異を発見し、迅速入院したうちの86%は後に多剤耐性結核が確定。

・研究分担者(小林信之)

- (1) 日本における外国人結核: 東日本: 国立国際医療センターの外国人結核80名(うち入院38名)を解析(2007年1月~2009年5月)。結核患者全体の8.9%、20-30才、中国・韓国、入国後1年以内多し。欧州出身増加。空洞46%、喀痰塗抹陽性46%。薬剤耐性率9.6%で、以前に比し減少。治療中断例は、以前に比し少なく病院と保健所の連携、DOTSの徹底、通訳、パンフレット等の使用が治療脱落の防止に寄与示唆。
- (2) 外国人結核の結核菌RFLP解析。70%以上のクラスター形成より、特定の菌株が蔓延。

・研究分担者(豊田恵美子)

東日本: 東京病院で診療55人(2004~2008年)の外国人結核解析。全結核の2.7%。高蔓延国から帰国の児童(外国生まれ)も多くQFT陽性(5.7%)も多し。QFT診断導入の方向。

・研究分担者(下内昭)

西日本: 大阪市で在留外国人結核患者は過去3年間で94名。20代、中国、韓国籍、学生が多く大きな集団感染を引き起こした。日本語学校の定期健診必要。VNTR分析で一致例なし。ユーラシア大陸型で、大阪市流行株の型なし。母国で感染例が多い。

・研究分担者(加藤誠也)

アジアでの感染伝播状況の解析。3カ国(日本、中国、韓国)の結核研究施設が分子疫学共同研究会。

(1)IS6110遺伝子とVNTRのMST解析で、日本、韓国の結核菌は“祖先型”(75%)。中国(上海、北京)、ロシアや欧米は“蔓延型”(90%)で、遺伝的背景は異なることを発見。(2)日本と韓国との比較: MST(minimum spanning tree)解析により韓国に特徴的なRD181陽性株(韓国の6割)はVNTRでB5グループに区分。B5には韓国株に特徴的なK-strain株が含まれる。日本の結核菌と区分可能。

・研究分担者(野内英樹) タイから日本への伝播の解析。RFLPでタイに特有な結核株(Nonthaburi株)発見。37%が北京株、11%がNonthaburi株。難治性結核でGra産生異常。

・研究分担者(櫻田紳策) タイのHIV陽性結核の宿主

要因：IL-10の上昇により抑制的制御。

・研究分担者(服部俊夫) 中国・ハルピンの薬剤耐性結核：結核315株解析。S・S多剤耐性結核(12%)、XDR-TB解析。rpoB変異86.4%、KatG変異45.6%、gyrA変異34.1%。

・研究分担者(慶長直人) ベトナムの多剤耐性結核調査と宿主要因。(1)ベトナムの多剤耐性結核約5%で、都市部、結核既治療再排菌例に多い。(2)ホーチミン市結核レファランスセンター50例の細胞性免疫関連遺伝子の遺伝子多型頻度解析。

・研究分担者(竹田潔) 多剤耐性結核に対する自然免疫治療法：(1)TLRを介し産生されるリポカリン2の鉄の取り込みの抑制による結核菌増殖抑制を発見。(2)secretory leukocyte protease inhibitor(SLPI)が細胞膜の透過性を亢進させる結核菌の感染防御を発見。(3)リポカリン2DNA、SLPI DNAワクチン構築し上記ワクチンとの相乗効果解析中(岡田、竹田)。

・研究分担者(高鳥毛敏雄) 先進諸国における移民結核対策：(1)ロンドン、ニューヨークでは外国人結核患者が増加し、結核患者の75%と大問題。結核対策の中核組織調査。(移民、ホームレス等の分野に分け専門職員設置。)(2)医療者の相談支援体制の整備。

・研究分担者(坂谷光則) 発現効率が高いHVJ-E封入製剤調整。安全性・毒性検査。OPC67683(新結核治療剤)の臨床応用。

【日本における外国人結核】

- (9) わが国の結核患者における外国人結核の割合は増加傾向にあり、結核蔓延国からの薬剤耐性菌とくに多剤耐性結核(MDR-TB)菌の国内への持ち込みが懸念されている。外国人結核の臨床的特徴、菌の薬剤感受性を知る目的で、国立国際医療センターで診療した外国人結核と日本人結核の臨床像および薬剤感受性について比較検討した。2007年以降に診療した85例の外国人結核の国籍は、以前の報告と同様に中国・韓国・フィリピンなどアジア諸国が多く、日本人結核と比較して年齢が低く、女性の割合が高いことが統計学的に示された。基礎疾患や肺結核の有空洞率、排菌量に関しては日本人結核と有意な差はみられなかった。薬剤耐性に関しては、外国人結核でRFP耐性およびMDRの率が有意に高いことが明らかとなり、今後わが国においてMDR対策を進めていく上で外国人結核対策は重要な課題であると考えられた。外国人結核由来菌株の分子疫学解析を開始し、RFLP解析の結果、高い相同性を持つ2つのクラスターが同定された。とくにクラスターIは20株から構成されており、中国人患者由来菌株と韓国人患者由来菌株が過半数を占めていた。特定の菌株が特定の集団に

蔓延している可能性が示唆された。

- (10) 日本の20才代の新規登録結核患者の1/5は外国人結核患者であり、その割合は増加傾向である。医療領域でも外国人スタッフを導入する計画が進められている。当院で治療している外国人結核は少数であるが、外国人の医療スタッフの研修が行われている。活動性結核治療ばかりでなく、今後に向けて潜在性結核治療や感染、発病予防を考える必要がある。
- (11) 大阪市における在留外国人の結核患者は、年々増加傾向にある。2006-2009年に新規登録された在留外国人結核患者に関して、患者票に記載されている項目から患者の特性、結核の病態、治療結果について調査した。患者の特性として若年者の学生や常勤者が多かった。定期健診によって早期発見ができ、軽症例を多く認めた。来日初期の発病が多いため、外国人が多く集まる学校や職場での、来日直後およびその後の定期的な健診を実施することが重要である。結核菌の耐性率がよく多剤耐性を6.1%に認め、早期の感受性検査が必要である。治療途中の中断・転出の症例が多いため、これらを防ぐためには、母国語の冊子の配布や通訳の依頼などにより、コミュニケーション問題を解決し、治療完了に導く患者教育を強化する必要がある。結核菌株のVNTR解析のデータ集積と解析の高精度化により、患者の出身国での感染を証明することや、日本国内で感染・発症した可能性のある症例を絞り込むことができるようになった。
- (12) 在日外国人結核患者数の推移について、結核発生动向調査と出入国管理統計、在留外国人統計、不法残留者推計を用いて背景を検討した。外国人結核患者数は739名(1998年)から毎年増加し、931名(2004年)でピークを迎え、その後漸減し2007年は842名だった。外国人結核患者数の変動は、正規労働者、就学生、不法在留者の人数が影響すると考えられた。

【アジア諸国の結核分子疫学研究と宿主要因解析(ネットワーク研究)】

- (13) 東アジアに位置する日本、中国、韓国、台湾では、近年ビジネスや観光で人々がそれぞれの国を訪れていることから、結核をはじめとした感染症も人の移動に伴い輸入・輸出されていると考えられる。これらの地域では、北京型結核菌の割合が高いという共通の特徴を持ち、さらに結核罹患率は先進諸国に比べて高く、罹患率を低下させるためには今後も精力的な対策が必要である。その対策のひとつとして、各国の分子疫学担当者と会議を持ち、

型別データを共有できる反復配列多型 (VNTR) システムの構築を進めている。今回は、各国で現在分析に利用しているVNTRローサイを中心に、共同で分析すべきローサイの選択を行った。今後は、このローサイ分析のための精度管理を行い、minimum spanning tree (MST)解析により各国の結核菌が持つ遺伝的背景や型別データの比較及び型別情報のデータベース化を図る予定である。共通の反復配列多型 (VNTR) 結核菌型別システムの構築を目指し、各国で広まっている結核菌の遺伝的背景の解析を行った。中国で広まっている北京型結核菌は、ヨーロッパや米国と同様に9割以上がModern型であった。しかし、日本および韓国の北京型株は、7割以上がAncient型であった。また、韓国の広まっている結核菌は日本のものと似ているが、RD181領域を持つ結核菌の割合が高い点が異なることが明らかになった。一方、台湾では北京下部株が44.4%で、北部、東部では北京株が数十年間流行株になっていると考えられた。このように、日本、中国、韓国では、共通して北京型結核菌の割合が高いことが知られているが、それぞれの国で広まっている北京型結核菌の遺伝的背景が異なることが明らかになった。

- (14) 北タイ・チェンライ県において、難治性結核患者 (多剤耐性・再発・治療失敗例) の検体バンク、コホート研究を継続している。輸入感染症としての側面を検討するため、結核菌側のDNA解析を進めている。
- (15) 非結核性抗酸菌症患者の潜伏結核感染の頻度とその病態を非潜伏結核感染者と比較検討した。潜伏結核感染者の炎症反応が、非潜伏結核患者より高値で、臨床症状も強い事が明らかになった。またハルピン医科大学との共同研究を継続し、当大学で特性化した多剤薬剤耐性結核菌の由来でそのうち80%以上が北京株であることを明らかにした。
- (16) タイ・チェンライでOPNならびにgranulysin等の細胞障害性顆粒とHIV感染者とHIV合併結核を標的として臨床試料を用いた解析を行った。OPN、granulysinともにHIV感染における結核発症の高いリスクと密接に関わっている可能性が示唆された。HIV合併結核においては、血漿中のOPNや一部Th1 cytokineまたはIL-10のような抑制性cytokineのレベルが健常者のみならずHIV陰性結核患者と比較しても有意に上昇していた。
- (17) ベトナム南部随一の結核拠点病院であるホーチミン市のファムゴックタック病院との共同研究を実施した。多剤耐性結核の宿主要因を分子遺伝学的な手法により明らかにする研究プロトコールにつ

いて両国両施設の倫理委員会での承認を得た後、断面研究を実施し、60名の多剤耐性結核患者の研究参加を得て、血液検体を当センターに移送した。今後、薬剤代謝酵素NAT2など、耐性結核の宿主要因の候補遺伝子の特徴的な遺伝子変異、アジア人の遺伝子分布の特徴を明らかにするための遺伝子タイピングを行い、多剤耐性結核の遺伝要因に関する知見を得たい。

[新規結核ワクチン・治療・診断]

- (18) HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンはBCGワクチンよりも1万倍強力な結核予防ワクチン効果。結核菌数の減少効果のみでなくマウスで初めてワクチンによる延命効果を発見 (マウス)。結核菌由来 HSP65蛋白に対するキラーT細胞やINF- γ 産生T細胞の分化を強力に誘導した。カニクイザル (レオナルド・ウッド研究所: ヒト結核感染に最も近いモデル。Nature Med. 1996) でワクチン免疫を行い、結核予防効果を解析した。カニクイザルでHVJ/HSP65+IL-12DNAワクチン投与群は100%生存率 (BCGワクチン群は33%の生存率) の画期的な結核予防ワクチン効果を示した。
多剤耐性結核に対する世界で初めての治療ワクチン効果を明らかにした。超薬剤耐性結核菌 (XDR-TB) に対しても治療効果。多剤耐性結核(XDR-TB) に対する強力な治療ワクチンを発見 (マウスの系)。さらにカニクイザルの系でもHVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチンは生存率改善、体重増加、免疫反応増強の治療効果を得た。
- (19) 結核菌殺傷タンパクである15K及び9K Granulysin 遺伝子導入マウス作製に成功し、15K Graが生体内でも結核菌殺傷を初めて証明。多剤耐性結核患者でキラーT産生Gra有意に低下を発見。
- (20) 多剤耐性結核の制御を目的として開発している新規ワクチンのアジュバント兼DDSでワクチン成分であるHVJ-Eについて、安全性試験、安定性試験、GMP製造技術確立を進めた。その結果、重篤な毒性は認められない事、12ヶ月の有効期限の設定ができる事、GMP製造が的確である事が明らかとなった。
- (21) 結核菌の感染により肺で早期に誘導される遺伝子産物、リポカリン2およびsecretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)の機能を解析した。マウスに結核菌の感染を感染させると、気道上皮細胞から気道腔内、肺胞腔内にリポカリン2およびSLPIが2日目をピークに分泌される。リポカリン2は、肺胞上皮細胞に受容体依存性エンドサイトシスによ

り取り込まれ、上皮内に侵入した結核菌の増殖を鉄イオンの取り込みを抑制することによりブロックする。一方、SLPIは、結核菌の細胞膜の透過性を亢進させることにより殺菌作用を示し、in vitroでの結核菌の増殖を抑制した。SLPIは2つのwhey acidic protein (WAP)ドメインを有しているが、各WAPドメインが結核菌の増殖を抑制した。さらに、WAPドメイン内の陽性電荷を有するアミノ酸が増殖抑制に必須であることが明らかになった。このように、結核感染防御において、リポカリン2やSLPIが重要な役割を担っていることが明らかになった。

- (22) われわれは二つの結核療養所を舞台とした、MDRTBの院内集団感染事例を報告した。特に全剤感受性結核治療中にMDRTBが重感染した2症例の報告はわが国結核行政にも大きな影響を与えた。分子疫学的検討で、MDRTBの感染様式が、感受性結核菌と同等である事を発見した。以上の結果から、MDRTBの中に感染力の強い菌株が存在する事、MDRTBの院内感染対策が重要であると判明した。そこで喀痰塗抹陽性の結核患者のRFP感受性をrpoBの変異から迅速に判定する方法を実行した。3ヶ月間で107検体に応用し、7件でrpoBの変異を発見。速やかに患者の隔離に成功。7件中6件は後に薬剤感受性検査で多剤耐性が確定した。病院内で多剤耐性結核が感染しない体制の構築が可能となった。
- (23) 多剤耐性結核の感染防止のためには多剤耐性の迅速な診断が必要である。今回我々は、リファンピシン (RFP) の耐性遺伝子であるrpoBの変異を検出することによるRFP耐性迅速診断法と従来の薬剤感受性検査結果の比較検討を行った。耐性遺伝子による診断法は、従来法をgold standardとした場合、感度93.3%、特異度99.7%と優れた結果であった。本法は一日で結果が得られ、耐性結核の迅速な診断において有用であると考えられた。

[先進国の外国人結核対策]

- (24) 米国ニューヨーク市は移民社会であり、貧富の格差も大きく、多様な人々が存在している困難な中で結核対策を進めてきている。結核の再興に対するために1990年代には外来治療も行う総合的に結核対策を行う公的な拠点施設(Chest Center)を設け、すべての人々に対応できる結核対策システムをつくり対応している。2000年代に入り既存の公的医療機関ネットワークと公的結核センターと保健当局が組み合わさった体制に移行している。結核対策を専門的に進めるために人材や技術面ではCDCの大きな支援を得ていた。わが国も不安定就労者、医療保険未加入者、そして外国人の結

核患者割合も増加傾向にあり、多様な人々に対応した結核対策を進めているニューヨークの結核対策システムの実践は参考となる点が多い。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Model Procedia in Vaccinology Vol.2. 2010 (in press)
2. Masaji Okada, Yoko Kita.(Special Focus on Tuberculosis Prevention and Immunotherapy) Tuberculosis Vaccine Development :The development of novel (preclinical) DNA vaccine. Human Vaccines (in press)
3. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H. Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. J Infect Dis. 2009 Jun 1;199(11):1707-15.
4. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M. Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. Vaccine. 2009 May 26;27(25-26):3267-70.
5. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko

Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani

A novel therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis. 44th Tuberculosis and Leprosy Research Conference. 2009. 154-158.

6. Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the Inno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, *Kekkaku*. 2009. 84:15-21.
7. 岡田全司: わが国の結核対策の現状と課題 結核予防ワクチンの開発状況とその応用の可能性. *日本公衆衛生雑誌* 56 巻 4 号 (2009.04) Page266-270
8. 岡田全司、喜多洋子: キラーT 細胞、granulysin 結核免疫とワクチン (HSP65 + IL-12 DNA ワクチン等) 開発。結核 (出版中)
9. 岡田全司: 結核免疫 (序論)。結核 (出版中)

(2) 学会発表

1. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Model. 3rd World Vaccine Meeting Oct.4-7 Singapore
2. M Okada, Y Kita, N Kanamaru, S Hashimoto, Y Nishida, H Nakatani, K Takao, C Kishigami, S Nishimatsu, Y Sekine, T Nakajima, Y Kaneda, P Saunderson, E V.Tan, D McMurray, M Sakatani. A novel therapeutic vaccine

(HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis using the Cynomolgus monkey model. 49th ICCAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). Sep 12 ~ 15 San Francisco

3. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yuki Sekine, Toshihiro Nakajima. Activation of CD8 positive cytotoxic T-cells by a novel vaccine (HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis in vivo. 第39回日本免疫学会総会・学術集会 2009年12月4日(金)
4. Masaji Okada, Yoko Kita, Toshihiro Nakajima, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Tetsuji Nagasawa, Yasufumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Makoto Matsumoto, E.V. Tan, Paul Saunderson, Mitsunori Sakatani. Novel therapeutic and prophylactic vaccine (HVJ-Envelope HSP65DNA+IL-12DNA) against tuberculosis using cynomolgus monkey. 第15回遺伝子治療学会 2009.7.9 大阪
5. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、井上義一、坂谷光則. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/HSP65+IL-12 DNA) の開発. 第84回結核病学会総会 2009年7月2,3日 北海道. 結核(2009.05)84 巻 5 号 Page403
6. 喜多洋子・金丸典子・井上義一・坂谷光則・岡田全司. ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい治療ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン. 第84回結核病学会総会 2009年7月2,3日 北海道. 結核(2009.05)84 巻 5 号 Page403
7. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、富田元久、和田崇之、岩本朋忠、坂谷光則. リファンピシンとリファブチンの抗抗酸菌活性ならびに rpoB 遺伝子変異の関係. 第84回結核病学会総会 2009年7月2,3日

- 北海道
8. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、井上義一、坂谷光則、岡田全司. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/HSP65+IL-12 DNA) の開発 (カニクイザル感染系を用いて). 第 79 回実験結核研究会総会 2009 年 7 月 1 日 北海道
 9. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、金田安史、坂谷光則. 結核に対する新しい治療ワクチン (HSP65+IL-12 DNA) の開発. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京. 日本呼吸器学会雑誌 (2009.05)47 巻増刊 Page291
 10. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、E. V. Tan, D.L.C. Paul Saunderson, , 岡田全司 ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた新しい結核治療ワクチン開発: HSP65 DNA + IL-12 DNA ワクチン 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京 日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)47 巻増刊 (2009.05) Page291
 11. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、金田安史、坂谷光則. 超薬剤耐性結核に対する新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/ HSP65DNA+IL-12DNA ワクチン) 開発. 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 23 日~24 日 仙台
 12. 喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、井上義一、吉田栄人、中島俊洋、坂谷光則、金田安史、E.V.Tan、E.L.C.DelaCruz 5)、Paul Saunderson、岡田全司. ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた、新しい結核治療ワクチン (HSP65 DNA + IL-12 DNA) 開発研究. 第 63 回国立病院総合医学会 2009 年 10 月 23 日~24 日 仙台
 13. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Tatsuji Nomura. Induction of CTL and anti-tumor effect by recombinant granulysin and granulysin DNA 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 1 日~10 月 3 日 横浜
 14. Masaji Okada, Yoko Kita, Noriko Kanamaru, Satomi Hashimoto, Yasuko Nishida, Hitoshi Nakatani, Kyoko Takao, Chie Kishigami, Shiho Nishimatsu, Yoshikazu Inoue, Toshihiro Nakajima, Tetsuji Nagasawa, Yasuhumi Kaneda, Shigeto Yoshida, Makoto Matsumoto, Paul Saunderson, Esterlina V.Tan, E.C.Dela Cruz, David McMurray, Mitsunori Sakatani. A novel therapeutic and prophylactic vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis using the Cynomolgus monkey model. 第 44 回日米合同会議 2009 年 7 月 29、30 日 福岡
 15. 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵、西松志保、関根有紀、小林信之 (豊田恵美子、下内昭、加藤誠也、星野齊之、坂谷光則. 輸入感染症としての本邦における外国人結核に対する調査研究. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 2010 年 4 月 25 日 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 (出願中)
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

日本・中国・韓国分子疫学共同研究

研究分担者 加藤誠也 結核予防会結核研究所 副所長
研究協力者 前田伸司 結核予防会結核研究所 抗酸菌リファレンス部
結核菌情報科 科長

研究要旨

東アジアに位置する日本、中国、韓国、台湾では、近年ビジネスや観光で人々がそれぞれの国を訪れていることから、結核をはじめとした感染症も人の移動に伴い輸入・輸出されていると考えられる。これらの地域では、北京型結核菌の割合が高いという共通の特徴を持ち、さらに結核罹患率は先進諸国に比べて高く、罹患率を低下させるためには今後も精力的な対策が必要である。その対策のひとつとして、各国の分子疫学担当者と会議を持ち、型別データを共有できる反復配列多型（VNTR）システムの構築を進めている。今回は、各国で現在分析に利用しているVNTRローサイを中心に、共同で分析すべきローサイの選択を行った。今後は、このローサイ分析のための精度管理を行い、minimum spanning tree (MST) 解析により各国の結核菌が持つ遺伝的背景や型別データの比較及び型別情報のデータベース化を図る予定である。

研究協力者

韓国

韓国結核研究所
分子疫学部門長 Dr. Park, Young-Kil
分子疫学部門 Dr. Ryoo, Sungweon 他
2名

中国

中国疾病管理予防センター(CDC)
結核研究部長 Dr. Zhao, Yan-Lin 他3名

上海市疾病管理予防センター(CDC)
結核部門長 Dr. Mei, Jian 他1名
上海Fudan大学医学部
微生物教室 教授 Dr. Gao, Qian 他1名

香港

香港公衆衛生検査予防センター
結核リファレンス部門長 Dr. Kam, Kai
Man 他1名

台湾

台湾疾病管理予防センター(CDC)
抗酸菌部部長 Dr. Jou, Ruwen 他1名

日本

大阪市立環境科学研究所
和田崇之
神戸市環境保健研究所
岩本朋忠
結核予防会結核研究所
村瀬良朗

A. 研究目的

近年、日本から中国、韓国、台湾への渡航及びこれらの国からの来日者が増加している。人の移動に伴い結核を含めた感染症がアジア地域内の国々に広まる可能性も考えられる。また、これらの国々では、北京型結核菌が広まっているという共通の地域性があり、他の地域とは異なる大きな特徴を持っている。そこで、東アジア諸国内で共通で利用できる結核菌型別システムの構築を目的として共同研究を開始した。結核菌の型別法として、比較が難しいIS6110制限酵素断片長多型(RFLP)分析ではなく、迅速で容易に型別結果を比較できる反復配列多型（VNTR）分析法を採用した。VNTR分析では、分析ローカスの選択が分解能を決定する上で最も重要である。将来のデータベース化および型別データの比較には共通のローカスで結核菌の型別を行う必要があり、それぞれの研究者間でコンセンサスを得る必要がある。そのために各国から結核菌の分子疫学を専門とする研究者を集めて会議を開き議論を行った。

東アジア諸国で共通のVNTR分析システムを構築し、型別情報のデータベース化できれば、例えば、各国において広がっている多剤耐性菌や病原性の高い株の型別情報を共用することができる。

B. 研究方法

日中韓台分子疫学研究会議

平成22年1月26日から28日まで結核予防会結核研究所において研究会議を開催し、各国における結核の状況や対策および型別に関する研究状況につ